

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	22. März 2019
Stellungnahme zu	Insulin degludec (Diabetes mellitus Typ 2), Nr. 731, A18-84, Version 1.0, Stand: 27.02.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Diabetes mellitus Typ 2 nimmt weltweit zu. In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen (1). In Deutschland haben nach den Daten des Robert Koch-Instituts aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) 7,2 % der erwachsenen Menschen einen Typ-2-Diabetes (2). Zu dessen Versorgung existiert eine aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) (3).</p> <p>Für Insulin degludec wurden in den Jahren 2014 und 2015 vom G-BA insgesamt fünf frühe Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V in verschiedenen Anwendungsgebieten und/oder mit verschiedenen Kombinationspartnern durchgeführt, die alle gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) keinen Zusatznutzen zeigten. Da der pharmazeutische Unternehmer (pU) Insulin degludec nicht zum Preis von Humainsulin, den die Schiedsstelle festgelegt hatte, vermarkten wollte, nahm er es Anfang 2016 in Deutschland vom Markt.</p> <p>Nach Publikation der DEVOTE-Studie zur kardiovaskulären Sicherheit von Insulin degludec im Jahr 2017 hat der G-BA am 15.02.2018 seiner Verfahrensordnung entsprechend eine erneute Nutzenbewertung von Insulin degludec speziell für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen veranlasst. Im Dezember 2018 hat der pU daraufhin den Wirkstoff in Deutschland wieder in den Handel gebracht, jedoch mit einer erweiterten Indikation: Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von einem Jahr (4).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. 5	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Da der G-BA in Situationen, in denen eine Insulintherapie nicht indiziert ist, auch keine Indikation für Insulin degludec sieht, schränken sich die Fragestellungen (A und B) der Nutzenbewertung auf zwei Teilgebiete ein.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Insulin degludec</p> <table border="1" data-bbox="331 727 1207 1166"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 727 465 794">Fragestellung^a</th> <th data-bbox="465 727 864 794">Indikation</th> <th data-bbox="864 727 1207 794">Zweckmäßige Vergleichstherapie^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 794 465 1018">A</td> <td data-bbox="465 794 864 1018">Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind^c</td> <td data-bbox="864 794 1207 1018">Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin^d oder Humaninsulin + Liraglutid^d oder Humaninsulin^e</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1018 465 1166">B</td> <td data-bbox="465 1018 864 1166">Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel, nicht ausreichend kontrolliert sind^f</td> <td data-bbox="864 1018 1207 1166">Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin^d oder Liraglutid^d)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Insulin degludec ist bei Diabetes mellitus Typ 2 unabhängig von der Vorbehandlung zugelassen, sodass die Fragestellungen nicht das vollständige zugelassene Anwendungsgebiet abdecken. Therapiesituationen, in denen als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ausschließlich eine orale antidiabetische Therapie infrage kommen würde, werden laut G-BA aber nicht betrachtet, da in diesen Therapiesituationen eine Insulingabe in der Regel nicht indiziert ist.</p> <p>b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte ZVT.</p> <p>c: In der Bewertung bezeichnet als: „mit mindestens zwei Antidiabetika, außer Insulin, vorbehandelte Patientinnen und Patienten“.</p>	Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	A	Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^c	Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin ^d oder Humaninsulin + Liraglutid ^d oder Humaninsulin ^e	B	Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel, nicht ausreichend kontrolliert sind ^f	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^d oder Liraglutid ^d)	
Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b									
A	Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^c	Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin ^d oder Humaninsulin + Liraglutid ^d oder Humaninsulin ^e									
B	Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel, nicht ausreichend kontrolliert sind ^f	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^d oder Liraglutid ^d)									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="161 627 277 735">IQWiG Dossier- bewertung S. 90</p> <p data-bbox="161 1062 277 1171">IQWiG Dossier- bewertung S. 91</p>	<div data-bbox="338 395 1196 595" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>d: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der zugehörigen Endpunktstudien)</p> <p>e: Wenn Metformin und Empagliflozin^d und Liraglutid^d gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.</p> <p>f: In der Bewertung bezeichnet als: „mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten“.</p> </div> <p data-bbox="327 616 1209 951">Der G-BA führt hier explizit Humaninsulin und nicht (auch) Insulinanaloga an. Der pU gibt an, dass er „gemäß der G-BA-Beratung für die Nutzenbewertung für Insulin degludec auch Evidenz aus Studien berücksichtigt wird, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin gegeben ist“. Die Übertragbarkeit von Ergebnissen zu Insulinanaloga – insbesondere Insulin glargin – hält der pU auf Basis von Langzeitstudien wie ORIGIN und ORIGINALE sowie des Cochrane-Reviews und einer frühere Nutzenbewertung des IQWiG zu langwirkenden Insulinanaloga für gegeben (5-7).</p> <p data-bbox="327 971 1209 1203">Das IQWiG weist darauf hin, dass beide Studien und das Cochrane-Review sowie die eigene frühere Nutzenbewertung nicht für die Beurteilung der Übertragbarkeit von Aussagen zu Folgekomplikationen unter Humaninsulin zu solchen unter Insulin glargin geeignet sind. Wegen fehlender Vergleichsdaten zu Folgekomplikationen geht das IQWiG nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin aus ((8) S. 21).</p> <p data-bbox="327 1224 1209 1380">Das IQWiG behandelt Insulin glargin in seiner Dossierbewertung dennoch für alle Endpunkte wie eine akzeptierte ZVT, bspw. bei dem Endpunkt MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) oder Gesundheitszustand. Damit stellt das IQWiG die Übertragbarkeit von Insulin glargin auf Humaninsulin nicht weiter infrage, auch nicht für</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Folgekomplikationen wie bspw. MACE. Dies ist für die AkdÄ nicht nachvollziehbar.</p> <p>Die Wahl von Insulin glargin als langwirksames Insulin statt NPH-Insulin durch den pU entspricht nicht den Vorgaben durch den G-BA und ist auch inhaltlich abzulehnen (bez. der Diabetes-Folgeerkrankungen ist die Äquivalenz nicht belegt; Sicherheitsbedenken wurden nicht endgültig ausgeräumt).</p> <p>Insgesamt stimmt die AkdÄ der Festlegung der ZVT durch den G-BA zu. Nur sollten dann auch die Festlegung auf Humaninsulin klar formuliert bzw. begründete Kriterien aufgestellt werden, die für eine Übertragbarkeit von Ergebnissen unter Insulinanaloga auf Humaninsulin erfüllt werden müssen.</p>	
	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Die AkdÄ sieht in den Blutzuckerzielwerten der im Folgenden beschriebenen Studien ein relevantes methodisches Problem, das es grundsätzlich fraglich macht, ob auf deren Basis eine Nutzenbewertung durchgeführt werden kann.</p> <p>Der Nüchternplasmaglukose(NPG)-Zielwert von generell < 90 mg/dl in den Studien, auch bei Patienten, die gemäß der Einschlusskriterien sogar ein erhöhtes Hypoglykämierisiko aufwiesen, widerspricht sowohl der klinischen Praxis als auch den in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlenen Blutzuckerzielwerten wie z. B. in der NVL (3).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 19–29</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 58–67</p>	<p><i>Fragestellung A</i></p> <p>Drei RCT (NN1250-3579, NN1250-3587 und NN1250-3672). Zu der Studie NN1250-3579 wurde die Extensionsstudie NN1250-3643 (NN1250-3579Ext) durchgeführt. In der Folge werden diese Studien als 3579, 3579Ext, 3587 und 3672 bezeichnet.</p> <p><i>Fragestellung B</i></p> <p>Eine RCT NN1250-3582 sowie deren Extensionsstudie NN1250-3667. In der Folge werden diese als 3582 und 3667 bezeichnet. Das IQWiG zieht die RCT NN1250-3582 (3582) sowie deren Extensionsstudie NN1250-3667 (3667) zur Bewertung heran. Das IQWiG schließt die beiden RCT NN1250-3668 und NN1250-3998 aus folgenden Gründen für die Fragestellung B nicht mit ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie NN1250-3668 <p>Aus einer dreiarmligen RCT über 26 Wochen, die Insulin degludec in flexibler Dosis ± orale Antidiabetika (OAD) (N = 229) vs. Insulin degludec mit fixer Dosis ± OAD (N = 228) vs. Insulin glargin mit fixer Dosis ± OAD (N = 230) untersucht, wählt der pU die Teilpopulation aus, die eine fixe Dosis von Insulin degludec ± Metformin (Met) (n = 35) vs. einer fixen Dosis von Insulin glargin ± Met (n = 36) prüft. Zur Erreichung von NPG-Zielwerten von unter 90 mg/dl darf während der Studie nur die Dosis von Insulin degludec und Insulin glargin verändert werden; die übrige blutzuckersenkende Therapie, die vor Studienbeginn zusammen mit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Basalinsulin bei den Patienten unzureichend war, bleibt unverändert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie NN1250-3998 <p>Aus einer zweiarmigen RCT über 64 Wochen, die Insulin degludec ± OAD (N = 361) vs. Insulin glargin ± OAD (N = 360) bei Diabetes mellitus Typ 2 mit erhöhtem Risiko für Hypoglykämien und $HbA_{1c} \leq 9,5\%$ (vorbehandelt ≥ 26 Wochen mit Basalinsulin ± OAD) vergleicht, wählt der pU als Teilpopulation die Patienten aus, die zuvor Basalinsulin + Met erhalten hatten. Auch hier durfte während der Studie nur die Dosierung von Insulin degludec und Insulin glargin angepasst werden, um NPG-Zielwerten von 71–90 mg/dl zu erreichen.</p> <p>Das IQWiG führt bei beiden Studien an, dass den Leitlinien entsprechend in diesen Situationen ein genereller Strategiewechsel hätte stattfinden müssen, um die angestrebten Zielwerte zu erreichen, anstelle einer lediglichen Insulin-Dosisanpassung.</p> <p>Die AkdÄ folgt dieser Argumentation des IQWiG und verweist auf die grundsätzliche Kritik an den aus klinischer Sicht inadäquaten Blutzuckerzielwerten in den beschriebenen Studien (s. o.).</p> <p>Ein-/Ausschlusskriterien</p> <p><i>Fragestellung A</i></p> <p><u>Studien 3579 mit 3579Ext. 3587 und 3672</u></p> <p>Erwachsene mit einem Diabetes mellitus Typ 2 seit ≥ 6 Monaten, insulinnaiv oder vorbehandelt, keine kardiovaskuläre Vorerkrankung und HbA_{1c} 7,0–10,0 %.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 27–28, Tab. 8</p>	<p>Daraus wurde eine relevante Teilpopulation extrahiert: Vorbehandlung mit ≥ 2 OAD, kein Insulin, nach Randomisierung nur Begleitbehandlung mit Met.</p> <p><i>Fragestellung B</i></p> <p><u>Studie 3582 mit 3667</u></p> <p>Erwachsene mit einem Diabetes mellitus Typ 2 seit ≥ 6 Monaten, ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung, zuvor Insulin \pm OAD seit ≥ 3 Monaten, HbA_{1c} 7,0–10 %.</p> <p>Design</p> <p><i>Fragestellung A</i></p> <p>Alle drei Studien: RCT, offen, parallel, Treat-to-Target; Randomisierungsverhältnis 3:1 in der Studie 3679; 2:1 in der Studie 3587 und 1:1 in der Studie 3672.</p> <p><i>Fragestellung B</i></p> <p><u>Studie 3582 mit 3667</u></p> <p>RCT, offen, parallel, Treat-to-Target (s. u.); Randomisierungsverhältnis 1:1.</p> <p>Studienpopulation</p> <p><i>Fragestellung A</i></p> <p><u>Studien 3579, 3587 und 3672</u></p> <p>Zusammengefasste Ergebnisse der Studien 3579, 3587 und 3672 (jeweils niedrigster und höchster Wert aller drei Studien):</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Alter: 57–60 Jahre</p> <p>BMI: 16,5–32,3</p> <p>Diabetes-mellitus-Typ-2-Dauer: 8,4–10,0 Jahre</p> <p>HbA_{1c}: 8,2–8,4 %</p> <p>HbA_{1c} < 8 %: 36,0–44,5 %</p> <p>Vortherapien</p> <p>Met-Monotherapie: 0 %</p> <p>Met + DPP4-Inhibitoren ± Sulfonylharnstoff (SH)/Glinide ± α-Glukosidase-Hemmer: 8,9–25,2 %</p> <p>Met ± SH/Glinide ± α-Glukosidase-Hemmer: 74,8–91,1 %</p> <p>Region Europa: 12,0–59,6 %</p> <p>Kardiovaskuläre (CV) Erkrankungen: keine Angaben (k. A.)</p> <p>Studienabbruch: 5,2–17,9 %</p> <p><i>Fragestellung B</i></p> <p><u>Studie 3582</u></p> <p>Alter: 58–59 Jahre</p> <p>BMI: 31,9–32,3</p> <p>Diabetes-mellitus-Typ-2-Dauer: 13,4–13,6 Jahre</p> <p>HbA_{1c}: 8,3–8,4 %</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>HbA_{1c} < 8 %: 37,1–40,5 %</p> <p>Vortherapien</p> <p>Basalinsulin + Bolus ± OAD: 51,2–51,3 %</p> <p>Mischinsulin ± OAD: 24,3–24,6 %</p> <p>Basalinsulin ± OAD: 20,7–22,6 %</p> <p>Bolus ± OAD: 1,6–3,8 %</p> <p>Region Europa: 42,6–43,1 %</p> <p>CV Erkrankungen: k. A.</p> <p>Studienabbruch: 15,9–18,1 %</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 24</p>	<p>Studiendauer</p> <p>Die in den Studien verwendete Studiendauer von 26 bzw. 52 Wochen mag ausreichend sein für die Bewertung von Endpunkten wie das Erreichen von Blutzuckerzielwerten, der Hypoglykämierate oder von Blutdruckveränderungen. Sie reichen aber bei Weitem nicht aus, um langfristige Outcomes zu beurteilen, also auch kardiovaskuläre Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 2.</p> <p><i>Fragestellung A</i></p> <p><u>Studie 3579</u></p> <p>Eine Woche Screening, 52 Wochen Studiendauer, eine Woche Nachbeobachtung; Patienten konnten nach der Studie an einer Extensionsstudie über weitere 52 Wochen teilnehmen, in der ursprünglich zugeteilten Gruppe (Studie 3579Ext) nahmen 71,3 % (n = 551)</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Insulin-degludec-Arm bzw. 67,7 % (n = 174) der Patienten im Insulin-glargin-Arm teil.</p> <p><u>Studien 3587 und 3672</u></p> <p>Je eine Woche Screening, 26 Wochen Studiendauer, eine Woche Nachbeobachtung.</p> <p><i>Fragestellung B</i></p> <p><u>Studie 3582 mit 3667</u></p> <p>Eine Woche Screening, 52 Wochen Studiendauer, eine Woche Nachbeobachtung; Patienten konnten nach der Studie an einer Extensionsstudie über weitere 26 Wochen teilnehmen, jeweils in der ursprünglich zugeteilten Gruppe (Studie 3667) nahmen 75 % im Insulin-degludec-Arm bzw. 76 % der Patienten im Insulin-aspart-Arm teil.</p> <p>Dosierung</p> <p><i>Fragestellung A</i></p> <p><u>Studien 3579, 3587 und 3672</u></p> <p>Insulin degludec ≥ 10 Einheiten (E) 1 x/Tag, s.c., zum Abendessen, Startdosis 10 E</p> <p>Insulin glargin ≥ 10 E 1 x/Tag, s.c., zur gleichen Tageszeit, Startdosis 10 E</p> <p>Titration von Insulin degludec bzw. Insulin glargin nach identischem Schema mit NPG-Zielwert von 71–90 mg/dl. Zusätzlich jeweils Met 1500 mg oder maximal verträgliche Dosis (≥ 1000 mg).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Titrationsanweisung, bei einer mittleren NPG von 7 mmol/l bzw. 126 mg/dl (Fragestellung A) die Insulindosis um 2 E zu erhöhen, um NPG-Zielwerte von 71–90 mg/dl zu erreichen, ist nach Auffassung der AkdÄ inadäquat und entspricht nicht der klinischen Praxis.</p> <p><i>Fragestellung B</i></p> <p><u>Studie 3582 mit 3667</u></p> <p>Insulin degludec 1 x/Tag, s.c., zum Abendessen, Startdosis 10 E</p> <p>Insulin glargin 1 x/Tag, s.c., zur gleichen Tageszeit, Startdosis jeweils in Abhängigkeit von der Vortherapie (nur Basalinsulin, Mischinsulin, nur Bolusinsulin); falls ohne Basalinsulin z. B. Beginn mit je 10 E/Tag. Zusätzlich jeweils Insulin aspart zu den Mahlzeiten, Dosierung in Abhängigkeit von der Vortherapie, falls ohne Bolusinsulin z. B. Beginn mit 4 E/Mahlzeit.</p> <p>Titration von Insulin degludec bzw. Insulin glargin mit NPG-Zielwert von 71–90 mg/dl morgens und gleichzeitig (aber nachrangig) Insulin aspart mit NPG-Zielwert < 90 mg/dl vor den Mahlzeiten nach identischem Schema, ± Met ± Pioglitazon in jeweils stabiler Dosis (ohne weitere konkrete Vorgaben zu den Dosierungen).</p> <p>Die Titrationsanweisung, bei einer mittleren NPG von 5,1–7 mmol/l bzw. 91–126 mg/dl (Fragestellung B) die Insulindosis um 2 E zu erhöhen, um NPG-Zielwerte von 71–90 mg/dl zu erreichen, ist inadäquat.</p> <p>Dies entspricht nicht der klinischen Praxis; es senkt den HbA_{1c} unter den in nationalen (NVL Diabetes Typ 2: HbA_{1c}-Zielwert zwischen 6,5 und 7,5 % (3)) und internationalen Leitlinien empfohlenen Werten (NICE: HbA_{1c}-Zielwert 7 % für Diabetiker mit Hypoglykämien wie in</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 64, 108</p>	<p>den vorgelegten Studien und nur für Diabetiker ohne Hypoglykämien HbA_{1c} 6,5 % (9)).</p> <p>Aus der Studie 3582 und der Extension 3667 ist nur eine Teilpopulation für die Bewertung relevant, und zwar die der Patienten, die ggf. ausschließlich Met als OAD in zulassungskonformer Dosierung (1000–3000 mg/Tag) erhalten (siehe ZVT). Laut pU sollen dies mehr als 89 % gewesen sein, ohne dass von ihm konkrete Daten vorgelegt werden. Er stellt deshalb stellvertretend die Ergebnisse von Studie 3582 und Studie 3667 insgesamt dar. Das IQWiG akzeptiert dieses Vorgehen.</p> <p>Diese Unklarheiten bez. der Metformin-Dosierung und des Pioglitazon-Anteils bedeuten nach Auffassung der AkdÄ zusätzliche Unsicherheiten für die Interpretation.</p> <p>Messinstrumente</p> <p><i>Fragestellung A</i></p> <p><u>Studien 3579, 3587 und 3672</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • primärer Endpunkt: Veränderung des HbA_{1c} nach 52 Wochen (3579) bzw. 26 Wochen • sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse (UE) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 30–49</p>	<p><i>Fragestellung B</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • primärer Endpunkt: Veränderung des HbA_{1c} nach 52 Wochen • sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität, Morbidität, Hypoglykämien, gesundheitsbezogene, Lebensqualität, UE <p>Endpunkte</p> <p>Insgesamt zeigt sich in keiner der beiden Fragestellungen und für keinen der Endpunkte ein Vorteil von Insulin degludec im Vergleich zur ZVT hinsichtlich des Nutzens und des Schadens (ausgenommen UE Erbrechen).</p> <p><i>Fragestellung A</i></p> <p>Dargestellt werden jeweils gepoolte Ergebnisse relevanter Teilpopulationen aus den Studien 3579, 3587 und 3672, wobei die Ergebnisse zum Zeitpunkt Woche 52 bzw. 26 zugrunde gelegt werden. Das sind ca. 60–67 % der Patienten der Originalstudien.</p> <p>Insulin degludec: insgesamt 1024 Patienten Insulin glargin: insgesamt 481 Patienten</p> <p>Die Ergebnisse der Extensionsstudie 3579Ext über 104 Wochen werden – so vorhanden – jeweils zusätzlich dargestellt.</p> <p>Insulin degludec: ca. 72 % der Patienten aus der Studie 3579 Insulin glargin: ca. 68 % der Patienten aus der Studie 3579</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 67–81</p> <p>Dossier pU Modul 4B, S. 164, Tab. 4-23</p>	<p><i>Fragestellung B</i></p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse aus der Studie 3582 (Gesamtpopulation)</p> <p>Insulin degludec: 755 Patienten</p> <p>Insulin glargin: 251 Patienten</p> <p>und die Ergebnisse der Extensionsstudie 3667 über 78 Wochen (Gesamtpopulation) – so vorhanden.</p> <p>Insulin degludec: 566 Patienten</p> <p>Insulin glargin: 191 Patienten</p> <p>Tabelle 2: Verteilung der Patientenzahlen auf Haupt- (NN1250-3582) und Extensionsstudie (NN1250-3667)</p> <table border="1" data-bbox="331 893 1205 1316"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>IDeg + IAsp ± OAD</th> <th>IDeg + IAsp ± OAD</th> <th>Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl in die Studie NN1250-3582 randomisierter Patienten</td> <td>755 (100 %)</td> <td>51 (100 %)</td> <td>1006 (100 %)</td> </tr> <tr> <td>Anzahl Patienten, die die ersten 52 Wochen (Studie NN1250-3582) beendet haben</td> <td>618 (81,9 %)</td> <td>211 (84,1 %)</td> <td>829 (82,4 %)</td> </tr> <tr> <td>Anzahl Patienten, die die Extensionsstudie NN1250-3667 begonnen haben</td> <td>566 (75,0 %)</td> <td>191 (76,1 %)</td> <td>757 (75,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Anzahl Patienten, die die Extensionsstudie NN1250-3667 beendet haben</td> <td>539 (71,4 %)</td> <td>183 (72,9 %)</td> <td>722 (71,8 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>IDeg: Insulin degludec; IAsp: Insulin aspart</p>	Studienarm	IDeg + IAsp ± OAD	IDeg + IAsp ± OAD	Gesamt	Anzahl in die Studie NN1250-3582 randomisierter Patienten	755 (100 %)	51 (100 %)	1006 (100 %)	Anzahl Patienten, die die ersten 52 Wochen (Studie NN1250-3582) beendet haben	618 (81,9 %)	211 (84,1 %)	829 (82,4 %)	Anzahl Patienten, die die Extensionsstudie NN1250-3667 begonnen haben	566 (75,0 %)	191 (76,1 %)	757 (75,2 %)	Anzahl Patienten, die die Extensionsstudie NN1250-3667 beendet haben	539 (71,4 %)	183 (72,9 %)	722 (71,8 %)	
Studienarm	IDeg + IAsp ± OAD	IDeg + IAsp ± OAD	Gesamt																			
Anzahl in die Studie NN1250-3582 randomisierter Patienten	755 (100 %)	51 (100 %)	1006 (100 %)																			
Anzahl Patienten, die die ersten 52 Wochen (Studie NN1250-3582) beendet haben	618 (81,9 %)	211 (84,1 %)	829 (82,4 %)																			
Anzahl Patienten, die die Extensionsstudie NN1250-3667 begonnen haben	566 (75,0 %)	191 (76,1 %)	757 (75,2 %)																			
Anzahl Patienten, die die Extensionsstudie NN1250-3667 beendet haben	539 (71,4 %)	183 (72,9 %)	722 (71,8 %)																			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mortalität</p> <p><i>Fragestellung A</i></p> <p>gepoolt: relatives Risiko (RR) 0,18 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,03–1,13); p = 0,067</p> <p>3579Ext: RR 0,58 (95 % CI 0,05–6,37); p = 0,536</p> <p><i>Fragestellung B</i></p> <p>3582: RR 1,33 (95 % CI 0,29–6,24); p > 0,999</p> <p>3667: RR 1,83 (95 % CI 0,41–8,21); p = 0,536</p> <p>Morbidität</p> <p><i>Fragestellung A</i></p> <p>CV Ereignisse</p> <p>gepoolt: RR 1,18 (95 % CI 0,35–4,04); p = 0,788</p> <p>3579Ext: RR 2,33 (95 % CI 0,71–7,64); p = 0,166</p> <p>CV Tod</p> <p>gepoolt: RR 0,52 (95 % CI 0,06–4,69); p = 0,559</p> <p>3579Ext: RR 0,58 (95 % CI 0,05–6,39); p = 0,536</p> <p>nicht tödlicher Schlaganfall</p> <p>gepoolt: RR 0,20 (95 % CI 0,04–1,11); p = 0,066</p> <p>3579Ext: RR 0,87 (95 % CI 0,18–4,29); p > 0,999</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>akutes Koronarsyndrom</p> <p>gepoolt: RR 5,42 (95 % CI 0,70; 41,85); p = 0,105</p> <p>3579Ext: Odds Ratio (OR) 7,21 (95 % CI 1,54 bis ∞); p = 0,012</p> <p>Aufgrund der Ergebnisse der 3579Ext lt. IQWiG Anhaltspunkt für einen höheren Schaden unter Insulin degludec.</p> <p><i>Fragestellung B</i></p> <p>CV Ereignisse</p> <p>3582: RR 1,50 (95 % CI 0,51–4,40); p = 0,620</p> <p>3667: RR 1,38 (95 % CI 0,61–3,12); p = 0,557</p> <p>CV Tod</p> <p>3582: RR 1,34 (95 % CI 0,15–11,91); p > 0,999</p> <p>3667: RR 1,67 (95 % CI 0,20–14,24); p > 0,999</p> <p>nicht tödlicher Schlaganfall</p> <p>3582: RR k. A.; p = 0,577</p> <p>3667: RR k. A.; p = 0,202</p> <p>akutes Koronarsyndrom</p> <p>3582: RR 1,23 (95 % CI 0,34–4,36); p > 0,999</p> <p>3667: RR 0,95 (95 % CI 0,38–2,38); p > 0,999</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><i>Fragestellung A</i></p> <p>körperlicher Summenscore (PCS)</p> <p>gepoolt: Mittelwertdifferenz (MD) 0,88 (95 % CI 0,12–1,64); p = 0,023; Heterogenität für Hedges' g p = 0,040; I² = 69,0 %</p> <p>3579Ext: MD = 1,88 (95 % CI 0,25–3,52); p = 0,024; Heterogenität für Hedges' g 0,26 (95 % CI 0,00–0,51)</p> <p>Wegen der Heterogenität und/oder Effekten unterhalb der Relevanzgrenze lt. IQWiG jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Die AkdÄ stimmt dem zu.</p> <p>psychischer Summenscore (MCS)</p> <p>gepoolt: MD 0,31 (95 % CI –0,69 bis 1,31); p = 0,541</p> <p>3579Ext: MD 0,65 (95 % CI –1,43 bis 2,73); p = 0,541</p> <p><i>Fragestellung B</i></p> <p>körperlicher Summenscore (PCS)</p> <p>3582: MD 0,28 (95 % CI –0,80 bis 1,37); p = 0,609</p> <p>3667: keine Daten</p> <p>psychischer Summenscore (MCS)</p> <p>3582: MD 0,92 (95 % CI –0,42 bis 2,26); p = 0,176</p> <p>3667: keine Daten</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sonstige aus Sicht der AkdÄ relevante Endpunkte</p> <p><i>Fragestellung A</i></p> <p>HbA_{1c}</p> <p>gepoolt: MD 0,07 (95 % CI -0,02 bis 0,17); p = 0,117</p> <p>3579Ext: MD 0,12 (95 % CI -0,03 bis 0,28); p = 0,127</p> <p>Gesundheitszustand: kein statistisch signifikanter Unterschied</p> <p><i>Fragestellung B</i></p> <p>HbA_{1c}</p> <p>3582: MD 0,01 (95 % CI -0,11 bis 0,12); p = 0,906</p> <p>3667: MD 0,13 (95 % CI 0,00-0,25); p = 0,048</p> <p>Körpergewicht</p> <p>3582: MD -0,31 (95 % CI -0,98 bis 0,37); k. A.</p> <p>3667: MD -0,34 (95 % CI -1,05 bis 0,38); k. A.</p> <p>Gesundheitszustand: kein statistisch signifikanter Unterschied</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <p><i>Fragestellung A</i></p> <p>Insgesamt keine auffälligen Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin; 55,7-81,1 % unter Insulin degludec und 59,2-80,1 % unter Insulin glargin.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Fragestellung B</i></p> <p>Keine auffälligen Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin nach 52 bzw. 78 Wochen: 80,2 % vs. 81,3 % bzw. 83,9 % vs. 84,0 %.</p> <p>SUE</p> <p><i>Fragestellung A</i></p> <p>gepoolt: RR 0,72 (95 % CI 0,48–1,08); p = 0,114 3579Ext: RR 0,93 (95 % CI 0,62–1,40); p = 0,705</p> <p><i>Fragestellung B</i></p> <p>3582: RR 0,93 (95 % CI 0,66–1,29); p = 0,683 3667: RR 0,87 (95 % CI 0,65–1,15); p = 0,353</p> <p>Der pU reklamiert einen signifikanten Subgruppeneffekt zugunsten von Insulin degludec für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) mit signifikanten Interaktionstests (p = 0,019) bez. der Region Europa vs. Nicht-Europa nach 52 und 78 Wochen, und zwar SUE in Europa geringer unter Insulin degludec, in Nicht-Europa nicht. Bei der Überprüfung nach OECD-Ländern als Effektmodifikator zeigen sich für Deutschland, Irland, Italien und Spanien zusammen für diesen Endpunkt keine signifikanten Ergebnisse und Interaktionen.</p> <p>Spezifische UE</p> <p><i>Fragestellung A</i></p> <p>nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (PG < 56 mg/dl)</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gepoolt: RR 0,89 (95 % CI 0,75–1,06); p = 0,182 3579Ext: RR 0,97 (95 % CI 0,80–1,18); p = 0,781 schwere Hypoglykämien (SUE)</p> <p>gepoolt: RR 0,43 (95 % CI 0,09–2,12); p = 0,299 3579Ext: RR 0,87 (95 % CI 0,09–8,33); p > 0,999 Nierenfunktionsstörung (SUE, Systemorganklasse (SOC))</p> <p>gepoolt: RR 0,24 (95 % CI 0,02–2,60); p = 0,238 3579Ext: RR 0,29 (95 % CI 0,06–1,43); p = 0,108 Erbrechen (Preferred Term, PT)</p> <p>gepoolt: RR 0,66 (95 % CI 0,34–1,25); p = 0,201 3579Ext: RR 0,44 (95 % CI 0,22–0,89); p = 0,023 Aufgrund der Ergebnisse der 3579Ext lt. IQWiG Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden unter Insulin degludec.</p> <p>Depression (PT)</p> <p>gepoolt: RR 1,76 (95 % CI 0,37–8,39); p = 0,475 3579Ext: OR 6,30 (95 % CI 1,35 bis ∞); p = 0,020 Aufgrund der Ergebnisse der 3579Ext lt. IQWiG Anhaltspunkt für einen höheren Schaden unter Insulin degludec.</p> <p>Der pU reklamiert für nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich einen Zusatznutzen für Insulin degludec.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 274, 312, 349</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 98</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 274, 312, 349</p>	<p>Im Dossier Modul 4A differenziert er nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nach nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien tagsüber (PG < 56 mg/dl) gepoolt: RR 0,93 (95 % CI 0,77–1,13); p = 0,469 und nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (PG < 56 mg/dl) gepoolt: RR 0,65 (95 % CI 0,48–0,90); p = 0,008</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt diese Differenzierung nicht, da die Interpretation als problematisch angesehen wird, wenn die Gesamtrate keine Differenz zeigt. Außerdem könnten die Unterschiede schon allein durch die unterschiedlichen Applikationszeiten erklärt werden (Insulin degludec: 1 x abends; Insulin glargin: 1 x zu festen Zeiten, d. h. ggf. auch tagsüber).</p> <p>Zudem ergeben sich Diskrepanzen bei Addierung dieser Hypoglykämien: laut Dossier des pU, Modul 4A: tagsüber Summe 254/114 (Insulin degludec/Insulin glargin) plus nächtlich 93/58 entspräche gesamt 347/172. Für nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt werden dann aber nur 295/141 angegeben.</p> <p>Die Argumente des IQWiG sind nachvollziehbar. Nicht geklärt sind für die AkdÄ die Diskrepanzen zwischen den einzeln dargestellten Werten der in der Studie aufgetretenen nicht schweren, symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien tagsüber und nachts im Vergleich zu dem angegebenen Gesamtwert. Die Differenzierung nach</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 72, Tab. 23</p>	<p>tagsüber und nächtlich ist somit auch nach Auffassung der AkdÄ nicht zielführend.</p> <p><i>Fragestellung B</i></p> <p>nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (PG < 56 mg/dl)</p> <p>3582: RR 0,99 (95 % CI 0,91–1,07); p = 0,800</p> <p>3667: RR 1,01 (95 % CI 0,93–1,09); p = 0,860</p> <p>schwere Hypoglykämien (SUE)</p> <p>3582: RR 2,11 (95 % CI 0,63–7,07); p = 0,319</p> <p>3667: RR 2,22 (95 % CI 0,67–7,41); p = 0,228</p> <p>Nierenfunktionsstörung (SUE, SOC)</p> <p>3582: RR 0,33 (95 % CI 0,05–2,35); p = 0,257</p> <p>3667: RR 0,22 (95 % CI 0,04–1,32); p = 0,071</p> <p>Hier differenziert der pU die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien ebenfalls weiter und findet für:</p> <p>nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (PG < 56 mg/dl)</p> <p>3582: RR 0,76 (95 % CI 0,64–0,89); p = 0,002</p> <p>3667: RR 0,73 (95 % CI 0,63–0,85); p < 0,001</p> <p>Auch hier ist auffällig, dass die Zahlen für diese Hypoglykämien nicht korrekt sein müssen, da die Summe aus tagsüber + nächtlich deutlich größer sein müsste als für gesamt angegeben.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Argumente des IQWiG sind nach Auffassung der AkdÄ hier ebenfalls zutreffend; außerdem bleibt auch hier die Diskrepanz bei den Zahlenangaben ungeklärt. Eine Differenzierung nach tagsüber und nächtlich erscheint somit nicht sinnvoll.</p> <p>Der pU leitet zudem für nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien auf Basis der Rate Ratio in der Studie 3582 (0,77 (95 % CI 0,63–0,95); p = 0,013) und in der Studie 3667 (0,80 (95 % CI 0,66–0,99); p = 0,035) einen Beleg für einen Zusatznutzen ab.</p> <p>Das IQWiG folgt dem nicht, da es nicht die Rate Ratio (Zahl der Hypoglykämien pro Zeiteinheit) sondern das RR (Zahl der Patienten mit Hypoglykämien pro Zeit) betrachtet und auch die Rate Ratio nicht die Kriterien eines patientenrelevanten Effektes erfüllt. Die AkdÄ stimmt dieser Bewertung ebenfalls zu.</p> <p>Therapieabbruch aufgrund von UE</p> <p><i>Fragestellung A</i></p> <p>gepoolt: RR 1,17 (95 % CI 0,43–3,21); p = 0,755 3579Ext: RR 1,53 (95 % CI 0,53–4,38); p = 0,625</p> <p><i>Fragestellung B</i></p> <p>3582: RR 1,15 (95 % CI 0,55–2,38); p = 0,853 3667: RR 1,30 (95 % CI 0,63–2,66); p = 0,594</p> <p>Todesfälle</p> <p><i>Fragestellung A + B</i></p> <p>keine Angaben</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 151, Abb. 2	<p>Weitere relevante Aspekte</p> <p>Die tendenziell geringeren Unterschiede für die Endpunkte (z. B. MACE) in Europa gegenüber den anderen gegenüber den anderen Kontinenten erscheint relevant. Es liegt eine signifikante Heterogenität (I^2) vor. Das könnte nach Auffassung der AkdÄ ein Hinweis auf relevante Einflüsse der Unterschiede der Gesundheitssysteme oder der lokalen Studiendurchführung sein.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 47–52</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 81–83</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p><i>Fragestellung A</i></p> <p>Die Aussagen zum Zusatznutzen basieren auf den Studien 3579, 3587 und 3672 und gelten damit nur für Patienten, bei denen eine strenge BZ-Einstellung angestrebt wird (NPG 71–90 mg/dl). Dies trifft nach Ansicht der AkdÄ für einen Großteil der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht zu und entspricht auch nicht aktuellen Leitlinienempfehlungen, selbst wenn die Patienten mit Insulin behandelt werden.</p> <p>Zudem ist in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien immer Insulin glargin der Komparator und nicht Humaninsulin, wie vom G-BA als ZVT nachvollziehbar vorgegeben worden war. Ob aber die Ergebnisse aus dem Vergleich Insulin degludec vs. Insulin glargin auf einen Vergleich von Insulin degludec vs. Humaninsulin übertragbar sind, ist nach Auffassung der AkdÄ nicht endgültig gesichert.</p> <p><i>Fragestellung B</i></p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG „Zusatznutzen für Insulin degludec nicht belegt“ zu.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 47–52</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 81–83</p> <p>Dossier pU Modul 4B, S. 670–73</p>	<p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p><i>Fragestellung A</i></p> <p>Laut der Bewertung des IQWiG ergibt sich unter Insulin degludec ein geringerer Schaden bez. Erbrechen mit dem Ausmaß gering, ein größerer Schaden bez. Depression mit dem Ausmaß beträchtlich sowie ein größerer Schaden bez. akutes Koronarsyndrom mit dem Ausmaß beträchtlich. Nach Abgleich mit Listings aus dem Studienbericht wertet das IQWiG Erbrechen und Depression als nicht schwerwiegendes UE, akutes Koronarsyndrom dagegen als SUE.</p> <p>Diese Kategorisierungen sind ohne Kenntnis des Studienberichts nicht abschließend beurteilbar. Es liegt zwar ein höherer Schaden für Insulin degludec vor, aber unter Berücksichtigung der Datenlage (in der DEVOTE-Studie tritt das SUE akutes Koronarsyndrom nicht häufiger auf, s.u.) folgt die AkdÄ der Bewertung des IQWiG „Anhaltspunkt für einen geringeren Zusatznutzen“ nicht.</p> <p>Die AkdÄ sieht daher für Insulin degludec keinen Zusatznutzen.</p> <p><i>Fragestellung B</i></p> <p>Die AkdÄ sieht keinen Zusatznutzen für Insulin degludec.</p> <p>Auch falls die Studien 3668 und 3889 berücksichtigt worden wären, hätte sich bei der gepoolten Analyse für keinen der dargestellten Endpunkte ein signifikantes Ergebnis ergeben – außer für die „nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien nächtlich“ mit einem RR von 0,78 (95 % CI 0,67–0,91); p = 0,001. Eine ausreichende Ergebnissicherheit für diese Hypoglykämien ist aber aus oben dargestellten Gründen nicht gegeben.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 137–160	<p><u>Ergänzende Darstellungen zur DEVOTE-Studie</u></p> <p>Design</p> <p>Die Studie wurde als kardiovaskuläre Sicherheitsstudie konzipiert; RCT, doppelblind, parallel, Treat-to-Target.</p> <p>Insulin degludec vs. Insulin glargin zusätzlich zu einer fortgesetzten Standardtherapie, die einer „antidiabetischen Begleittherapie (oral oder injizierbar) und kardiovaskulären Hintergrundtherapie nach lokalen Standards“ entsprach. Angestrebt wurden NPG-Zielwerte von 71–90 mg/dl oder alternativ 71–126 mg/dl.</p> <p>Studienpopulation</p> <p>Erwachsene ≥ 50 Jahre mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit hohem kardiovaskulären Risiko (Infarkt, Schlaganfall, TIA, Revaskularisationen, Stenosen ≥ 50 %, symptomatische KHK, asymptomatische KHK, Herzinsuffizienz NYHA II–III, GFR 30–59 ml/min/1,73 m²), unter Vortherapie (mindestens ein Antidiabetikum) HbA_{1c} ≥ 7 % bzw. < 7 % bei ≥ 20 E/Tag Basalinsulin.</p> <p>Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • primär: Zeit bis MACE • sekundär: Gesamtmortalität, Morbidität, schwere Hypoglykämien, UE <p>Intervention</p> <p>Vortherapie ohne Insulin: zusätzlich 10 E Insulin degludec oder Insulin glargin abends; Titration mit NPG-Zielwert 71–90 mg/dl oder alternativ 71–126 mg/dl.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vortherapie mit Basalinsulin: Umstellung auf Insulin degludec oder Insulin glargin (1:1, ggf. mit 20–30%iger Reduktion).</p> <p>Vortherapie mit Bolusinsulin (± Basalinsulin): Fortsetzung 1:1, ggf. auf Insulin aspart, ggf. Intensivierung.</p> <p>Patienten</p> <p>7637 Patienten, 65 Jahre alt, 96 kg Körpergewicht, 16 Jahre Diabetes mellitus Typ 2, HbA_{1c} 8,4 %, HbA_{1c} < 8 % in 45 %, GFR < 60 ml/min 38 %, manifestes Gefäßleiden 85 %, aus Europa 11 %.</p> <p>Medikation vor der Studie</p> <p>Kein Insulin 16 %, nur Basalinsulin 38 %, Basalinsulin-Bolus 46 %; Met 60 %, SH 29 %, DPP4-I 12 %, GLP-1-A 8 %, SGLT-2-I 2 %.</p> <p>Ergebnisse für Teilpopulationen gemäß Fragestellungen A oder B</p> <p>Der pU bildet keine Teilpopulationen, die für Fragestellungen A oder B hätten herangezogen werden können.</p> <p>Ergebnisse Gesamtkollektiv DEVOTE</p> <p>Für folgende Endpunkte wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin gefunden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) • kardiovaskulärer Tod • nicht tödlicher Schlaganfall • nicht tödlicher Infarkt • Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • SUE • Abbruch wegen UE • Nierenfunktionsstörung • schwere Hypoglykämien gesamt (SUE) • schwere Hypoglykämien tagsüber (SUE) • schwere Hypoglykämien nächtlich (SUE) <p>Dagegen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec bei schweren Hypoglykämien gesamt bei Operationalisierung als SUE oder i.v. Glukose/Glukagon oder schwere neuroglykopenische Symptome: 4,1 % vs. 5,5 %; RR 0,75 (95 % CI 0,61–0,92); p = 0,005.</p> <p>Das IQWiG argumentiert, in den Subgruppen Basalinsulin und Basalinsulin/Bolus als Vortherapie seien die Effekte nicht signifikant. Das ist nach Auffassung der AkdÄ nicht zulässig, da hier keine Heterogenität vorlag (p = 0,402). Des Weiteren argumentiert das IQWiG, dass der Einfluss der (oralen) Begleittherapien, die nicht der ZVT des G-BA entsprachen, bei diesem Effekt nicht abschätzbar ist. Dem stimmt die AkdÄ zu.</p> <p>Subgruppenergebnisse</p> <p>Für MACE Anhaltspunkt für Heterogenität bez. der Art der Insulinvortherapie (p = 0,179).</p> <p>Bei Basalinsulin/Bolus zuvor RR für MACE 0,80 (95 % CI 0,66–0,97) zugunsten Insulin degludec.</p> <p>Für MACE allerdings auch Nachweis von Heterogenität bez. der Regionen (p = 0,005).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Regionen Europa, Nordamerika, Südamerika Insulin degludec ohne Vorteil, dagegen Vorteil für Insulin degludec für die Regionen Afrika und Asien.</p> <p>Ein Vorteil für Basalinsulin/Bolus bez. MACE kann somit ohne Mitberücksichtigung der Region als Effektmodifikator nicht sinnvoll beurteilt werden. Auswertungen dazu legt der pU nicht vor.</p> <p>Der pU leitet aus den Befunden zu schweren Hypoglykämien gesamt (sowie tagsüber und nächtlich) bei Operationalisierung als SUE oder i.v. Glukose/Glukagon oder schwere neuroglykopenische Symptome einen Zusatznutzen zugunsten von Insulin degludec ab.</p> <p>Da sich die Studie DEVOTE vom Studienkonzept nicht für die Zusatznutzenbewertung gemäß der Fragestellungen A oder B des G-BA eignet und der pU auch keine mögliche Auswertung für entsprechende Teilpopulationen vornimmt, kann aus der Studie DEVOTE kein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin abgeleitet werden.</p> <p>Ein Nachteil bzw. größerer Schaden für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich akuter Koronarsyndrome ist – anders als laut Dossierbewertung durch das IQWiG für Fragestellung A – in der Studie DEVOTE nicht erkennbar.</p>	
	<p><u>Zusammenfassende Bewertung</u></p> <p><i>Fragestellung A</i></p> <p>Die AkdÄ sieht für Insulin degludec keinen Zusatznutzen im Vergleich zu Insulin glargin – und auch nicht zu Humaninsulin.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach Auffassung der AkdÄ ergeben sich außerdem mehrere Unsicherheiten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die fragliche Übertragbarkeit der Daten zu Humaninsulin auf die von Insulin glargin. 2. Normnahe NPG-Zielwerte (bis hin zu praxisfernen und nicht LL-gerechten Werten von 71–90 mg/dl) in den zugrunde liegenden Studien sind für die AkdÄ ein relevantes Problem. Es ist fraglich, ob auf deren Basis überhaupt eine Nutzenbewertung durchgeführt werden kann. <p>Der pU reklamiert einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen auf Basis der Daten zu nicht schweren symptomatischen bestätigten nächtlichen Hypoglykämien, die aber aufgrund der unterschiedlichen Applikationszeiten von Insulin degludec und Insulin glargin nicht interpretierbar sind und auffällige rechnerische Diskrepanzen aufweisen (s. o.). Darüber hinaus entstammen die Ergebnisse Studien, in denen eine Titrationsstrategie mit aus Sicht der AkdÄ inadäquaten Blutzuckerzielwerten verfolgt wurde (s. o.).</p> <p>Das IQWiG sieht v. a. aufgrund häufigerer akuter Koronarsyndrome in der Extensionsstudie 3579Ext einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden unter Insulin degludec. Hierfür zeigt die Studie DEVOTE allerdings keine Hinweise. Die AkdÄ sieht durchaus dieses Signal, hält es in der Zusammenschau der Daten aber nicht für belastbar genug, einen geringeren Nutzen daraus abzuleiten.</p> <p><i>Fragestellung B</i></p> <p>Der pU reklamiert einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis der Daten zu nicht schweren symptomatischen bestätigten</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nächtlichen Hypoglykämien in der Metaanalyse. Diese sind aber aufgrund der unterschiedlichen Applikationszeiten von Insulin degludec und Insulin glargin nicht interpretierbar und weisen auffällige rechnerische Diskrepanzen auf. Darüber hinaus entstammen diese Ergebnisse Studien, in denen eine Titrationsstrategie mit aus Sicht der AkdÄ inadäquaten Blutzuckerzielwerten verfolgt wurde.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die Studien 3668 und 3998 nicht für die Nutzenbewertung, weil die ZVT nicht erfüllt ist. Selbst bei Berücksichtigung dieser Studien ergäbe aber die metaanalytische Auswertung zusammen mit 3582 einen positiven Effekt nur bei nicht schweren symptomatischen bestätigten nächtlichen Hypoglykämien, die aufgrund der unterschiedlichen Applikationszeiten und auffälligen rechnerischen Diskrepanzen nicht interpretierbar sind.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p><i>Fragestellung A</i></p> <p>Die AkdÄ sieht für Insulin degludec im Vergleich zur ZVT keinen Zusatznutzen.</p> <p><i>Fragestellung B</i></p> <p>Für die AkdÄ ist ein Zusatznutzen für Insulin degludec im Vergleich zur ZVT nicht belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378: 31-40.
2. Kurth BM: Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55: 980-990.
3. Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Langfassung. 1. Auflage, Version 3, August 2013. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Zuletzt geändert: September 2013.
4. Novo Nordisk A/S: Fachinformation "Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen, 200 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen, 100 Einheiten/ml Injektionslösung im eine Patrone". Stand: November 2018.
5. Punthakee Z, Tyrwhitt J, Bosch J et al.: Outcome reduction with an initial glargine intervention and legacy effects (ORIGINALE). *Diabetologia* 2014; 57: S516.
6. Investigators OT, Gerstein HC, Bosch J et al.: Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319-328.
7. Horvath K, Jeitler K, Berghold A et al.: Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005613.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 316 Insulin degludec/Liraglutid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A15-15 - Version 1.0: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-839/2015-07-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Insulin-degludec-Liraglutid.pdf (letzter Zugriff: 13. März 2019). Köln, Stand: 30. Juli 2015.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Type 2 diabetes in adults: management: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/1-recommendations> (letzter Zugriff: 14. März 2019). London, 2. Dezember 2015.